

ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ж. Н. Полова¹, Л. Г. Алмакаева²

ВЫБОР ФИЛЬТРУЮЩЕГО МАТЕРИАЛА И ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ФИЛЬТРАЦИИ ИНТРАМАММАРНОГО ПРЕПАРАТА

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Фармацевтическая разработка ветеринарных препаратов с новыми активными фармацевтическими ингредиентами предполагает целостное исследование лекарственных и вспомогательных веществ, выбор лекарственной формы, технологического процесса, а также обоснование показателей качества, определение наиболее важных стадий, контролируемых при производстве. Реализация этих положений возможна путем внедрения надлежащих практик производства (GxP). Нами разработан противомаститный препарат антимикробного действия под условным названием «Аргоцид». Целью нашего исследования было изучение совместимости фильтрующего материала с интрамаммарным ветеринарным препаратом на основе цитрата серебра, а также выбор оптимальных параметров фильтрации раствора.

В ходе работы был определен материал фильтра, который наиболее совместим с раствором на основе цитрата серебра, а также размер пор, обеспечивающий необходимую очистку раствора от механических частиц и микроорганизмов. На основании проведенных исследований установлено, что при фильтрации раствора на основе цитрата серебра для достижения большей эффективности необходимо комбинировать предварительную фильтрацию через мембраны с порогом задержания 0,8 мкм и стерилизующую – через мембраны с порогом задержания 0,2 мкм. Рекомендована фильтрация через фильтры из материалов: полиэфирсульфон (типа «PROPOR PES», фирмы «Domnick Hunter», Англия), капрон (типа «МИ-ФИЛ», Беларусь) и нейлон (типа «Ultrapor N 66», фирмы «Палл», Германия).

Ключевые слова: интрамаммарный ветеринарный препарат, цитрат серебра, фильтрующий материал.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка, производство и контроль качества ветеринарных препаратов (ВП) в странах Европейского Союза (ЕС) осуществляются в соответствии с такими же требованиями и правилами, как и лекарственных препаратов (ЛП), используемых для медицинского применения [1].

Основной закон, регламентирующий производство ВП в Украине – это Закон Украины «О ветеринарной медицине». Статьи раздела «Регулирование производства и оборота ветеринарных препаратов, субстанций и средств ветеринарной медицины» касаются таких важных аспектов, как государственная регистрация и производство ВП [2]. Однако, в отличие от законодательства ЕС, где стандарты

производства ВП четко закреплены на уровне директив, в Украине общие требования к материально-технической базе для производства ВП и проведения производственного контроля их качества, а также к технологическим регламентам не устанавливаются законом [3]. Внедрение единых стандартов надлежащей практики производства (GMP) и контроля качества ВП в Украине находится на стадии проекта.

В рамках научно-исследовательской работы «Маркетинговые, фармакоэкономические и технологические исследования по созданию лекарственных средств» (№ государственной регистрации 0115U001530) нами проводятся исследования по разработке состава и технологии противомаститного ВП с цитратом сере-

бра для интрацистернального (интрамаммарного) введения.

В соответствии с определением Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) и Европейской Фармакопеи, интрамаммарные ЛП для применения в ветеринарии – стерильные лекарственные средства, которые предназначены для введения в молочную железу через сосковой канал. Интрамаммарные ЛП для применения в ветеринарии представляют собой растворы, эмульсии, суспензии или мягкие лекарственные формы, содержащие одно или более действующих веществ в подходящем растворителе. Их изготавливают с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность, предотвращающих загрязнение ЛП и рост микроорганизмов [4, 5].

Для удаления частиц из раствора на основе цитрата серебра используется метод фильтрации, который обеспечивает реализацию наиболее важных требований, предъявляемых к растворам для интрамаммарного введения – отсутствие механических включений и стерильность.

Фильтры, применяемые в производстве таких растворов, должны соответствовать следующим требованиям:

- задерживать частицы из фильтруемых жидкостей;
- от фильтра не должны отделяться в раствор механические частицы, токсичные вещества;
- задерживать микроорганизмы и выдерживать тепловую стерилизацию (для стерилизующей фильтрации);
- не набухать при соприкосновении с фильтруемыми жидкостями;
- не влиять на химический состав, величину pH и электрическую проводимость фильтрата;
- фильтры должны иметь небольшое гидравлическое сопротивление и не изменять существенно своих характеристик при повышении разности давлений до заданной максимальной величины, в пределах этого диапазона они не должны быть чувствительны к гидравлическим ударам [6–8].

Целью нашего исследования было изучение совместимости фильтрующего материала с интрамаммарным ВП на основе цитрата серебра под условным названием «Аргоцид», а также выбор оптимальных параметров фильтрации раствора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали образцы ветеринарного препарата для интрацистернального применения, наработанные в условиях научно-исследовательской лаборатории парентеральных и оральных жидких лекарственных средств при Национальном фармацевтическом университете.

Для установления взаимного влияния раствора на основе цитрата серебра и фильтрующих материалов нами изучались мембранные фильтры, изготовленные из капрона (типа «МИФИЛ», Беларусь), нейлона (типа «Ultipor N 66» фирмы «Палл», Германия), полиэфирсульфона (типа «PROPOR PES» фирмы «Domnick Hunter», Англия). Изучались мембраны с размером пор от 0,8 мкм до 0,45 (предварительная фильтрация) и 0,2 мкм (стерилизующая фильтрация) [6, 7].

Во время научно-исследовательской работы осуществляли качественный и количественный контроль образцов препарата по показателям, характеризующим его стабильность: pH, содержание действующих веществ, прозрачность, цветность, механические включения. Исследования проводили согласно методикам ГФУ и проекту нормативной документации на ветеринарный препарат [9].

Для проведения процесса фильтрации ветеринарного препарата в виде интрамаммарного раствора был определен материал фильтра, который наиболее совместим с раствором на основе цитрата серебра, и размер пор, обеспечивающий необходимую очистку раствора от механических частиц и микроорганизмов. При выборе фильтра учитывали как характеристику материала фильтра, так и свойства раствора (pH фильтруемого раствора от 6,0 до 7,0).

Определение пригодности фильтрующего материала проводили следующим образом. Каждую мембрану помещали в держатель типа "Миллипор" (площадь фильтрующей поверхности 17,34 см²). Исследуемый раствор пропускали через фильтр под давлением сжатого воздуха со скоростью потока 1 мл/мин. Собирали фракции фильтрованного раствора через 20, 30, 40 мин.

По окончании времени фильтрации исследуемый ветеринарный препарат «Аргоцид» анализировали по следующим показателям: прозрачность, цветность, рН, количественное содержание действующих веществ. Фильтрующий материал считался пригодным, если показатели трех параллельных испытаний совпадали с показателями качества контрольного раствора препарата «Аргоцид», соответствующего проекту нормативной документации на препарат.

При исследовании новых фильтрующих материалов нужно было выбрать оптимальный размер пор и определить последовательность фильтрации через мембраны с разным размером пор для очистки и стерилизации исходного раствора [10]. Для определения взаимодействия мембран и раствора на основе цитрата серебра определяли индекс фильтруемости FI (Filtrability Index) и максимальный отфильтрованный объем раствора V_{\max} . Индекс фильтруемости использовался для сравнительной характеристики фильтрующих мембран при фильтрации одного и того же раствора. Минимальное значение индекса фильтруемости говорит о минимальной загрязненности пор фильтрующих мембран.

Были определены индексы фильтруемости раствора на основе цитрата серебра при фильтрации его через мембраны полиэфирсульфона (типа «PROPOR PES» фирмы «Domnick Hunter», Англия), из капрона (типа «МИФИЛ», Беларусь), из нейлона (типа «Ultipor N 66» фирмы «Палл», Германия). Индекс фильтруемости определялся посредством использования диска с фильтрующими мембранами, диаметром 47/25 мм, измеряли время фильтрации 200 мл и 400 мл раствора.

Индекс фильтруемости рассчитывали по формуле (1):

$$F_1 = T_2 - 2T_1, \quad (1)$$

где F_1 – индекс фильтруемости;
 T_2 – время фильтрации 400 мл раствора, мин.;
 T_1 – время фильтрации 200 мл раствора, мин.

Максимальный отфильтрованный объем V_{\max} рассчитывали по формуле (2):

$$V_{\max} = 400 + 400T_1 / T_2 - 2T_1, \quad (2)$$

где V_{\max} – максимальный отфильтрованный объем, мл;

T_2 – время фильтрации 400 мл раствора, мин.;

T_1 – время фильтрации 200 мл раствора, мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармацевтической промышленностью Украины используются фильтровальные мембраны, изготовленные из различных материалов и выпускающиеся зарубежными производителями, перечень которых представлен в таблице 1.

Все приведенные типы фильтров характеризуются гидрофильностью, высокой химической устойчивостью к действию модельной среды и низким уровнем экстрагируемых веществ, высокой производительностью, надежно снижают нагрузку раствора механическими частицами и микроорганизмами заданного размера [11, 12].

Результаты исследований влияния фильтрующих материалов на показатели качества представлены в таблице 2.

Полученные данные позволили сделать вывод о совместимости ветеринарного препарата «Аргоцид» на основе цитрата серебра с материалами фильтров из полиэфирсульфона (типа «PROPOR PES» фирмы «Domnick Hunter», Англия), из капрона (типа «МИФИЛ», Беларусь), из нейлона (типа «Ultipor N 66» фирмы «Палл», Германия). Кроме того, материал этих типов фильтров по рабочему диапазону рН соответствует исследуемому раствору, выдерживает термическую стерилизацию и хорошо совместим с действующими веществами.

Результаты расчета показателей фильтрации представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что минимальное значение индекса фильтруемости характерно для комбинации всех мембран из всех приведенных материалов с размером пор $0,8 + 0,2$ мкм, что означает, что они меньше засоряются. Также необходимо отметить, что вышеуказанные комбинации фильтрующих материалов пригодны для фильтрации раствора под условным названием «Аргоцид» в объеме до 1600 мл.

Таблица 1 – Перечень фильтровальных мембран, представленных на рынке Украины

| Материал фильтра | Наименование фильтра, производитель | Размер пор, мкм | Рабочий интервал pH | Макс. температура стерилизации, °C |
|-----------------------------------|--|-----------------|---------------------|------------------------------------|
| Смесь ацетата и нитрата целлюлозы | MF-Millipore, «Millipore», США | 0,1–8,0 | 1,0–12,0 | 120 |
| Смесь эфиров целлюлозы | ASYPOR, «Domnick hunter», Великобритания | 0,1–3,0 | 1,0–12,0 | 120 |
| Поливинилиден-дифторид | Durapore, «Millipore», США | 0,1–5,0 | 1,0–12,0 | 120 |
| | Fluorodyne II, «Pall», Германия | 0,04; 0,1; 0,2 | 1,0–12,0 | 125 |
| Полиэфирсульфон | PREPOR PES «Domnick hunter», Великобритания | 0,04–0,80 | 1,0–12,0 | 130 |
| | PROPOR PES, «Domnick hunter», Великобритания | 0,1–0,45 | 1,0–12,0 | 130 |
| | Millipore Express, «Millipore», США | 0,22 | 1,0–12,0 | 120 |
| Нейлон | Nylon, «Millipore», США | 0,22; 0,45 | 1,0–12,0 | 120 |
| | UTIPOR N ₆₆ «Pall», Германия | 0,2–1,2 | 3–10 | 120 |
| | "МИФИЛ" тип нейлон ПА-66, Беларусь | 0,1–0,2 | 2–13 | 120 |

Таблица 2 – Влияние фильтрующих материалов на показатели качества ветеринарного препарата в виде интрамаммарного раствора на основе цитрата серебра

| Показатели качества (проект НТД) | Длительность фильтрации, мин | Материал фильтра | | |
|---|------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| | | капрон | нейлон | полиэфирсульфон |
| pH (6,0–7,0) | 0 (контрольный раствор) | 6,40 | 6,30 | 6,50 |
| | 20 | 6,41 | 6,30 | 6,50 |
| | 30 | 6,40 | 6,28 | 6,51 |
| | 40 | 6,41 | 6,30 | 6,50 |
| Описание (прозрачная жидкость светло-желтого цвета) | 0 | соответствует | соответствует | соответствует |
| | 20, 30, 40 | соответствует | соответствует | соответствует |
| Прозрачность (должен быть прозрачным) | 0 | прозрачен | прозрачен | прозрачен |
| | 20, 30, 40 | прозрачен | прозрачен | прозрачен |
| Механические включения, в т.ч. отслоившиеся частицы фильтра | 0 | отсутствие | отсутствие | отсутствие |
| | 20, 30, 40 | отсутствие | отсутствие | отсутствие |
| Количественное содержание* | 0 | соответствует | соответствует | соответствует |
| | 20, 30, 40 | соответствует | соответствует | соответствует |

Примечание: * – ионы серебра, мг/мл – не менее 0,45; – аргинин, мг/мл – 24,7–27,3; – декспантенол, мг/мл – 23,7–26,3.

Таблица 3 – Показатели фильтрации ветеринарного препарата в виде интрамаммарного раствора на основе цитрата серебра

| Показатели фильтрации, ед. изм. | Материал фильтра, размер пор, мкм | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----|---------|--------|-----|---------|-----------------|-----|---------|
| | капрон | | | нейлон | | | полиэфирсульфон | | |
| | 0,8 | 0,2 | 0,8+0,2 | 0,8 | 0,2 | 0,8+0,2 | 0,8 | 0,2 | 0,8+0,2 |
| T ₁ , мин. | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| T ₂ , мин. | 9 | 12 | 5 | 9 | 12 | 5 | 9 | 10 | 5 |
| F ₁ | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 | 1 | 3 | 3 | 1 |
| V _{max} , мл | 800 | 800 | 1600 | 800 | 800 | 1600 | 800 | 800 | 1600 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при фильтрации раствора на основе цитрата серебра для интрамаммарного применения в ветеринарии, для достижения большей эффективности необходимо комбинировать предварительную фильтрацию через мембраны с порогом задержания 0,8 мкм и стерилизующую - через мембраны с порогом задержания 0,2 мкм. Исходя из вышеизложенного, для фильтрации растворов на основе цитрата серебра рекомендована фильтрация раствора через фильтры из материалов: полиэфирсульфон (типа «PROPOR PES» фирмы «Domnick Hunter», Англия), капрон (типа «МИФИЛ», Беларусь), нейлон (типа «Ultipor N 66» фирмы «Палл», Германия).

SUMMARY

Zh. N. Polova, L. G. Almakayeva
SELECTION OF FILTER MATERIAL
AND OPTIMAL FILTRATION
PARAMETERS OF INTRAMAMMARY
PREPARATION

Pharmaceutical development of veterinary drugs with new active pharmaceutical ingredients implies a complex study of medicinal substances and excipients, selection of dosage form, technological process and also substantiation of quality indices, determining the most important stages controlled during manufacture. Implementation of these regulations is possible by means of introducing good manufacturing practices (G_xP). We have developed an anti-mastitis antimicrobial drug under a conditional name "Argocid". The aim of our investigation has been to study compatibility of filtering material with the intramammary veterinary drug based on silver citrate as well as the selection of the solution optimal filtration parameters.

During our research the filter material

being the most compatible with the solution based on silver citrate and the filter pore size providing necessary purification of the solution from mechanical particles and microorganisms has also been determined. On the basis of the conducted studies it has been found that when filtering a solution based on silver citrate it is necessary to combine preliminary filtration through membranes with a retention threshold of 0.8 µm and sterilizing one through membranes with a retention threshold of 0.2 µm to get maximum efficacy. Recommended filtration through filters from materials: polyethersulfone (type "PROPOR PES", company "Domnick Hunter", England), fosta nylon (type "MIFIL", Belarus) and nylon (type "Ultipor N 66", "Pall", Germany).

Keywords: intramammary veterinary drug, silver citrate, filtering material.

ЛИТЕРАТУРА

1. Commission Directive 91/412/EEC of 23 July 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for veterinary medicinal products // Official Journal L 228, 17/8/1991. – P. 70–73).

2. Закон України від 16.11.2006 р. № 2498–12 «Про ветеринарну медицину» із змінами та доповненнями // Відомості ВР, 2011р. №8, ст. 62; 2003 р., № 16, ст. 126, № 27, ст. 209; 2005 р., № 9, ст. 180; 2006 р., № 14, ст. 116.

3. Косенко, Ю. М. Особливості проведення фармако-технологічних випробувань при виробництві та реєстрації ветеринарних препаратів згідно з нормативними вимогами. /Ю. М. Косенко, Л. В. Калиновська // Науково-технічний бюллетень. – Львів, 2005. – Вип. 6. – № 3, 4. – С. 460–463.

4. European pharmacopoeia 8th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2013. – 3655 p.

5. Державна фармакопея України/ Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид., доп. 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

6. Filters and filtration: a review of mechanisms that impact cost, product quality and patient safety / Sumitra A. Pillai [et al.] // J. Pharm. Sci. & Res. – 2016. – Vol. 8(5). – P. 271–278.

7. Review of some recent advances on filtration in pharmaceutical industry / S.O.Majekodunmi,E.O.Olorunsola//Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2014. – Volume 9, iss. 4, Ver. IV – P. 30–38.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 2. – Х.: РІПЕГ, 2008. – 620 с.

9. Sterilisation of aseptic drug by sterile filtration: Microbiology validation by micro-

biology challenge test / A. Belgaid [et al.] // J. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 6(12). – P. 760 – 770.

10. Millipore. BioPharmaceutical Catalogue. 2002 – 2003. – USA, 2002. – 304 p.

11. Millipore. Life Science Catalogue. 2002 – 2003. – USA, 2002. – 256 p.

12. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов [та інш.] – Київ, МОЗ України, 2004. –15 с.

Адрес для корреспонденции:

01004, Украина,

г. Киев, ул. Пушкинская, 22,

Национальный медицинский

университет им. А.А. Богомольца,

кафедра аптечной и промышленной

технологии лекарств,

e-mail: zpolova@ukr.net,

Полова Ж. Н.

Поступила 09.08.2017 г.